

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nexium 40 mg injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi pullo sisältää esomepratsolia 40 mg (natriumsuolana).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Lääkevalmiste sisältää < 1 mmol natriumia (23 mg) per 40 mg ts. käytännössä natriumiton.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen kylmäkuivattu jauhe.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Nexium injektio-/infuusiokuiva-ainetta käytetään aikuisille:

- mahahapon erityksen ehkäisyyn, kun suun kautta annettava hoito ei ole mahdollista, kuten
 - gastroesofageaalisen sairauden (GERD) hoidossa potilaille, joilla on esofagiitti ja/tai vaikeita refluksoireita
 - tulehduskipulääkehoitoon liittyvän mahahaavan hoidossa
 - tulehduskipulääkehoitoon liittyvän maha- ja pohjukaissuolihaavan ennaltaehkäisyyn riskiryhmään kuuluvilla potilaille.
- akuutin vuotavan maha- tai pohjukaissuolihaavan verenvuodon uusiutumisen ehkäisyyn hoitotoimenpiteitä sisältäneen endoskopian jälkeen.

Nexium injektio-/infuusiokuiva-ainetta käytetään 1–18-vuotiaille lapsille ja nuorille:

- mahahapon erityksen ehkäisyyn, kun suun kautta annettava hoito ei ole mahdollista, kuten
 - gastroesofageaalisen sairauden (GERD) hoidossa potilaille, joilla on erosiivinen refluksiesofagiitti ja/tai vaikeita refluksoireita.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Mahahapon erityksen ehkäisyyn, kun suun kautta annettava hoito ei ole mahdollinen

Potilaat, jotka eivät voi käyttää suun kautta annettavaa lääkitystä, voidaan hoitaa laskimoon annettavalla 20–40 mg:n annoksella kerran vuorokaudessa. Refluksiesofagiittipotilaat tulisi hoitaa 40 mg vuorokausiannoksella. Potilaat, joiden refluksitautia hoidetaan oireenmukaisesti, tulee hoitaa annoksella 20 mg kerran vuorokaudessa. Tulehduskipulääkehoitoon liittyvän mahahaavan hoidossa tavallinen annos on 20 mg kerran vuorokaudessa.

Tulehduskipulääkehoitoon liittyvän mahahaavan hoidossa tavallinen annos on 20 mg kerran vuorokaudessa. Tulehduskipulääkehoitoon liittyvän maha- ja pohjukaissuolihaavan ennaltaehkäisyssä riskiryhmään kuuluvilla potilailla annos on 20 mg kerran vuorokaudessa.

Tavallisesti laskimoon annettavaa hoitoa käytetään lyhytkestoisesti ja suun kautta annettavaan hoitoon tulee siirtyä mahdollisimman pian.

Verenvuodon uusiutumisen ehkäisy maha- tai pohjukaissuolihaavassa

Akuutin vuotavan maha- tai pohjukaissuolihaavan hoitotoimenpiteitä sisältäneen endoskopian jälkeen, 80 mg Nexiumia tulee antaa 30 minuutin bolusinfusiona, jonka jälkeen jatketaan 8 mg/h infuusioannoksella 3 vuorokauden ajan (72 tuntia). Parenteraalisen hoitojakson jälkeen hoitoa jatketaan oraalisella happosalpaajahoidolla.

Antotapa

Ohjeet käyttövalmiin liuoksen valmistamiseen, ks. kohta 6.6.

Injektio

40 mg annos

5 ml valmista liuosta (8 mg/ml) annetaan injektiona laskimoon vähintään 3 minuutin ajan.

20 mg annos

2,5 ml tai puolet valmiista liuksesta (8 mg/ml) annetaan injektiona laskimoon vähintään 3 minuutin ajan. Käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

Infuusio

40 mg annos

Valmis liuos annetaan infuusiona laskimoon 10–30 minuutin ajan.

20 mg annos

Puolet valmiista liuksesta annetaan infuusiona laskimoon 10–30 minuutin ajan. Käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

80 mg bolusannos

Käyttövalmis liuos tulee antaa jatkuvana infuusiona laskimoon 30 minuutin kuluessa.

8 mg/h annos

Käyttövalmis liuos tulee antaa jatkuvana infuusiona 71,5 tunnin kuluessa (laskettu infuusionopeus 8 mg/h), ks. kohta 6.3 ”Kesto aika valmiiksi saattamisen jälkeen”.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Koska vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta on vain vähän kokemusta, heitä hoidettaessa tulee noudattaa varovaisuutta (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

GERD: Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta. Vaikeassa maksan vajaatoiminnassa ei 20 mg:n enimmäisannosta saa ylittää (ks. kohta 5.2).

Vuotavat haavat: Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille annetaan Nexium 80 mg:n bolusannos, jonka jälkeen 4 mg/h infuusioannos 71,5 tunnin ajan saattaa olla riittävä (ks. kohta 5.2).

Ikäkkäät

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille.

Pediatriset potilaat

Annostus

1–18-vuotiaat lapset ja nuoret

Mahahapon erityksen ehkäisyyn, kun suun kautta annettava hoito ei ole mahdollista

Potilaat, jotka eivät voi käyttää suun kautta annettavaa lääkitystä, voidaan hoitaa laskimoon annettavalla annoksella kerran vuorokaudessa osana koko GERD-hoitojaksoa (katso annokset alla olevasta taulukosta).

Tavallisesti laskimoon annettavaa hoitoa käytetään lyhytkestoisesti ja suun kautta annettavaan hoitoon on siirryttävä mahdollisimman pian.

Suosittelut laskimoon annettavatesomepratsoliannokset

Ikäryhmä	Erosiivisen refluksiesofagiitin hoito	Gastroesofageaalisen refluksisairauden oireenmukainen hoito
1–11-vuotiaat	Paino < 20 kg: 10 mg kerran vuorokaudessa Paino ≥ 20 kg: 10 mg tai 20 mg kerran vuorokaudessa	10 mg kerran vuorokaudessa
12–18-vuotiaat	40 mg kerran vuorokaudessa	20 mg kerran vuorokaudessa

Antotapa

Ohjeet käyttövalmiin liuoksen valmistamiseen, ks. kohta 6.6.

Injektio

40 mg annos

5 ml valmistusta liuosta (8 mg/ml) annetaan injektiona laskimoon vähintään 3 minuutin ajan.

20 mg annos

2,5 ml tai puolet valmiista liuksesta (8 mg/ml) annetaan injektiona laskimoon vähintään 3 minuutin ajan. Käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

10 mg annos

1,25 ml valmistusta liuosta (8 mg/ml) annetaan injektiona laskimoon vähintään 3 minuutin ajan. Käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

Infuusio

40 mg annos

Valmis liuos annetaan infuusiona laskimoon 10–30 minuutin ajan.

20 mg annos

Puolet valmiista liuksesta annetaan infuusiona laskimoon 10–30 minuutin ajan. Käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

10 mg annos

Neljäsosa valmiista liuksesta annetaan infuusiona laskimoon 10–30 minuutin ajan. Käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille bentsimidatsolijohdoksille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Esomepratsolia ei tule käyttää samanaikaisesti nefliviirin kanssa (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jos potilaalla on hälyttäviä oireita (esim. merkittävää selittämätöntä painon laskua, toistuvaa oksentelua, nielemishäiriötä, verioksennuksia tai veriuulosteita) ja epäilty tai todettu mahahaava, pahanlaatuisen sairauden mahdollisuus on suljettava pois, koska Nexium-hoito voi lievittää oireita ja viivästyttää diagnoosia.

Maha-suolikanavan tulehdukset

Protonipumpun estäjien käyttö saattaa jossain määrin lisätä riskiä maha-suolikanavan tulehduksiin, kuten salmonellaan ja kampylobakteerin aiheuttamaan tulehdukseen (ks. kohta 5.1).

B₁₂-vitamiinin imeytyminen

Kuten kaikki haponeritystä salpaavat lääkkeet, esomepratsoli voi aiheuttaa hypo- tai aklorhydriaa heikentäen siten B₁₂-vitamiinin (syanokobalamiinin) imeytymistä. Tämä on otettava huomioon pitkäaikaishoitoa saavilla potilailla, joiden B₁₂-vitamiinivarastot ovat pienentyneet tai joilla B₁₂-vitamiinin imeytyminen on vaarassa heikentyä.

Hypomagnesemia

Vakavaa hypomagnesemiaa on raportoitu potilailla, joita on hoidettu protonipumpun estäjillä (PPI), kuten esomepratsolilla, ainakin kolmen kuukauden ajan, useimmissa tapauksissa vuoden ajan. Vakavia hypomagnesemian oireita, kuten väsymystä, sekavuutta, tetaanisia lihassupistuksia, kouristelua, huimausta ja kammiooperäisiä rytmihäiriöitä voi esiintyä, mutta ne saattavat myös alkaa vähitellen ja olla huomaamattomia. Useimmilla potilailla hypomagnesemia korjaantuu magnesiumlisällä ja PPI-lääkityksen lopettamisella.

Plasman magnesiumpitoisuuden mittaamista tulisi harkita ennen pitkäkestoisen PPI-lääkityksen aloittamista ja säännöllisin välein sen aikana, tai jos potilas käyttää myös digoksiinia tai muita mahdollisesti hypomagnesemiaa aiheuttavia lääkkeitä (esim. diureetit).

Murtumien riski

Protonipumpun estäjät (PPI), erityisesti suurina annoksina ja pitkäaikaisesti (>1 vuosi) käytettynä, saattavat lievästi suurentaa riskiä saada lonkan, ranteen tai selkärangan murtuma, pääasiassa iäkkäillä potilailla tai yhdessä muiden tunnettujen riskitekijöiden kanssa. Havainnoivien tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että PPI lääkkeiden käyttö voi suurentaa murtumien kokonaisriskiä 10-40%. Osa suurentuneesta riskistä saattaa johtua muista riskitekijöistä. Osteoporoosille alttiiden potilaiden hoidossa tulee noudattaa hoitosuosituksia ja heidän pitää saada riittävästi D-vitamiinia ja kalsiumia.

Subakuutti kutaaninen lupus erythematosus (SCLE)

Protonipumpun estäjät laukaisevat hyvin harvoin SCLE:n. Jos leesioita ilmaantuu etenkin auringonvalolle altuille ihoalueille ja esiintyy myös nivelkipua, potilaan on hakeuduttava nopeasti lääkäriin, ja terveydenhuollon ammattilaisen on harkittava valmisteen Nexium käytön lopettamista. Jos protonipumpun estäjien aiempaan käyttöön on liittynyt SCLE, saattaa tämän haitan ilmaantumisen riski lisääntyä muiden protonipumpun estäjien käytön yhteydessä.

Samanaikainen käyttö muiden lääkevalmisteiden kanssa

Esomepratsolin antoa yhdessä atatsanaviirin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5). Jos atatsanaviiri/protonipumpun estäjä -yhdistelmää pidetään välttämättömänä, suositellaan tarkkaa kliinisen tilan seuranta ja atatsanaviirin annoksen nostamista 400 mg:aan yhdessä ritonaviiri 100 mg:n kanssa. Esomepratsoli 20 mg -annosta ei saa ylittää.

Esomepratsoli on CYP2C19-estäjä. Aloitettaessa ja lopetettaessa hoitoa esomepratsolilla on otettava huomioon sen mahdolliset yhteisvaikutukset CYP2C19-entsyymin välityksellä metaboloituvien lääkkeiden kanssa. Klopidoogreelin ja esomepratsolin välillä on havaittu yhteisvaikutus (ks. kohta 4.5). Tämän yhteisvaikutuksen kliininen merkitys on epäselvä. Varotoimenpiteenä esomepratsolin ja klopidoogreelin samanaikaista käyttöä ei suositella.

Vaikutukset laboratoriotutkimuksiin

Kromograniniini A:n (CgA) tason nousu voi häiritä neuroendokriinisten kasvainten selvitystutkimuksissa. Tämän häiriön välttämiseksi, esomepratsolihoito on väliaikaisesti lopetettava vähintään viisi päivää ennen CgA-mittauksia (ks. kohta 5.1). Jos CgA- ja gastriinipitoisuudet eivät ole palautuneet viitealueelle alkuperäisen mittauksen jälkeen, mittaukset on toistettava 14 päivää sen jälkeen, kun protonipumpun estäjien käyttö on lopetettu.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Esomepratsolin vaikutukset muiden lääkkeiden farmakokinetiikkaan

Proteasain estäjät

Omepratsolilla on raportoitu olevan yhteisvaikutuksia eräiden proteasain estäjien kanssa. Näiden raportoitujen yhteisvaikutusten kliinistä tärkeyttä ja mekanismeista ei aina ole tiedossa. Mahan happamuuden lisääntyminen omepratsoli-hoidon aikana saattaa muuttaa proteasain estäjien imeytymistä. Toinen mahdollinen yhteisvaikutusmekanismi on CYP2C19:n estäminen.

Atatsanaviirilla ja nelfinaviirillä on raportoitu vähentyneitä pitoisuuksia plasmassa, kun niitä on annettu samanaikaisesti omepratsolin kanssa ja siksi samanaikaista annostelua ei suositella. Kun omepratsolia (40 mg kerran päivässä) annettiin yhdessä atatsanaviiri 300 mg/ritonaviiri 100 mg -yhdistelmän kanssa terveille vapaaehtoisille, atatsanaviirille altistuminen pieneni huomattavasti (AUC-, C_{max} - ja C_{min} -arvot pienivät noin 75 %). Atatsanaviiri-annoksen nosto 400 mg:aan ei kompensoinut omepratsolin vaikutusta atatsanaviirin pitoisuuteen. Kun omepratsolia (20 mg päivittäin) annettiin yhdessä atatsanaviiri 400 mg/ritonaviiri 100 mg -yhdistelmän kanssa terveille vapaaehtoisille, atatsanaviirille altistuminen pieneni noin 30 % verrattuna atatsanaviiri 300 mg/ritonaviiri 100 mg kerran päivässä -yhdistelmään ilman omepratsoli 20 mg kerran päivässä annosta. Omepratsolin (40 mg päivittäin) samanaikainen anto pienensi nelfinaviirin keskimääräisiä AUC-, C_{max} - ja C_{min} -arvoja 36–39 % ja farmakologisesti aktiivisen metaboliitti M8:n keskimääräisiä AUC-, C_{max} - ja C_{min} -arvoja 75–92 %. Omepratsolin ja esomepratsolin samanlaisista farmakodynaamisista vaikutuksista ja farmakokineettisistä ominaisuuksista johtuen esomepratsolin ja atatsanaviirin samanaikaista annostelua ei suositella (ks. kohta 4.4) ja esomepratsolin ja nelfinaviirin samanaikainen annostelu on kontraindisoitu (ks. kohta 4.3).

Kohonneita sakinaviirin (samanaikaisesti ritonaviirin kanssa annettaessa) plasmapitoisuuksia (80 - 100%) on raportoitu annettaessa omepratsolia (40 mg päivittäin) samanaikaisesti. Omepratsoli 20 mg päivittäin -hoidolla ei ollut vaikutusta darunaviiri- (yhdessä ritonaviiriin kanssa annettuna) ja amprenaviirialtistukseen (yhdessä ritonaviirin kanssa annettuna). Esomepratsoli 20 mg päivittäin -hoidolla ei ollut vaikutusta amprenaviirialtistukseen (annettuna yhdessä ritonaviirin kanssa tai ilman ritonaviiria). Omepratsoli 40 mg päivittäin -hoidolla ei ollut vaikutusta lopinaviirialtistukseen (yhdessä ritonaviirin kanssa annettuna).

Metotreksaatti

Annattaessa yhdessä protonipumppusalpaajien kanssa on metotreksaatin pitoisuuden raportoitu suurenevan joillakin potilailla. Annattaessa metotreksaattia korkeana annoksena on esomepratsolihoito keskeyttämistä tarvittaessa harkittava.

Takrolimuusi

On raportoitu, että esomepratsolin ja takrolimuusin samanaikainen käyttö suurentaa takrolimuusin pitoisuutta seerumissa. Takrolimuusin pitoisuutta ja munuaisten toimintaa (kreatiniinipuhdistumaa) on seurattava tehostetusti ja takrolimuusin annostusta on muutettava tarvittaessa.

Lääkevalmisteet, joiden imeytyminen on riippuvainen mahan pH:sta

Esomepratsolin ja muiden protonipumpun estäjien käyttö vähentää mahahapon eritystä, mikä saattaa vähentää tai lisätä lääkevalmisteiden imeytymistä, jos niiden imeytyminen riippuu mahanlaukun pH:sta. Kuten muita mahalaukun happamuutta vähentäviä lääkevalmisteita käytettäessä, ketokonatsolin, itrakonatsolin ja erlotinibin imeytyminen voi vähentyä ja digoksiinin imeytyminen voi lisääntyä esomepratsolihoitoa aikana. Terveiden koehenkilöiden samanaikainen hoito omepratsolilla

(20 mg päivässä) ja digoksiinilla lisäsi digoksiinin biologista hyötyosuutta 10 %:lla (30 %:iin asti kahdella kymmenestä koehenkilöstä). Digoksiinitoksisuutta on harvoin raportoitu. Varovaisuutta on kuitenkin noudatettava annettaessa esomepratsolia korkeina annoksina iäkkäille potilaille. Digoksiinin terapeuttisen lääkepitoisuuden seuranta on tuolloin lisättävä.

CYP2C19:n kautta metaboloituvat lääkevalmisteet

Esomepratsoli estää CYP2C19:ää, joka on tärkein esomepratsolia metaboloiva entsyymi. Näin ollen kun esomepratsolia annetaan samanaikaisesti CYP2C19:n kautta metaboloituvien lääkkeiden, esim. diatsepaamin, sitalopraamin, imipramiinin, klomipramiinin, fenytoiinin jne. kanssa, näiden lääkkeiden pitoisuus plasmassa voi suurentua ja annoksen pienentäminen voi olla tarpeen. Yhtään *in vivo* yhteisvaikutustutkimusta ei ole tehty käytettäessä suuria annoksia laskimoon annettavassa hoidossa (80 mg + 8 mg/h). Esomepratsolin vaikutukset lääkkeisiin, jotka metaboloituvat CYP2C19:n kautta, saattavat voimistua käytettäessä tätä annostelua, ja siksi potilaita tulee seurata erityisesti haittavaikutusten suhteen 3 vuorokauden laskimoon annettavan hoidon aikana.

Diatsepaami

Kun diatsepaamin kanssa annettiin samanaikaisesti 30 mg esomepratsolia suun kautta, CYP2C19-substraatti diatsepaamin puhdistuma väheni 45 %.

Fenytoiini

Kun epilepsiapotilaille annettiin fenytoiinin kanssa samanaikaisesti 40 mg esomepratsolia suun kautta, fenytoiinin minimipitoisuus plasmassa suureni 13 %. Fenytoiinin pitoisuutta plasmassa on syytä seurata esomepratsolihoitoa aloitettaessa ja lopetettaessa.

Vorikonatsoli

Omepratsoli (40 mg kerran vuorokaudessa) suurensi vorikonatsolin (CYP2C19 substraatti) C_{max} -arvoa 15 % ja AUC_{τ} -arvoa 41 %).

Silostatsoli

Omepratsoli ja esomepratsoli ovat CYP2C19-entsyymien inhibiittoreita. Vaihdivuoroisessa tutkimuksessa terveille henkilöille annettu 40 mg omepratsoliannos suurensi silostatsolin C_{max} -arvoa 18 % ja AUC-arvoa 26 %. Silostatsolin yhden aktiivisen metaboliitin C_{max} suureni 29 % ja AUC 69 %.

Sisapridi

Kun terveille vapaaehtoisille annettiin samanaikaisesti sisapridin kanssa 40 mg esomepratsolia suun kautta, plasman lääkeainepitoisuus/aikakäyrän alla oleva pinta-ala (AUC) suureni 32 % ja eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2}$) piteni 31 %, mutta sisapridin huippupitoisuus plasmassa ei suurentunut merkittävästi. Kun sisapridia annettiin yksinään havaittiin lievästi pidentynyt QT-väli. Annattaessa sisapridia samanaikaisesti esomepratsolin kanssa ei QT-väli pidentynyt edellä mainitusta.

Varfariini

Kun kliinisessä tutkimuksessa annettiin suun kautta 40 mg esomepratsolia varfariinihoitoa saaville potilaille, pysyivät hyytymisajat sallituissa rajoissa. Markkinoille tulon jälkeen on kuitenkin tällaisen yhdistelmä-lääkityksen yhteydessä raportoitu joitakin yksittäisiä, kliinisesti merkitseviä INR-lukemien kohoamisia. Veren hyytyvyyden seuranta suositellaan siksi varfariinin tai muiden kumariinijohdosten ja esomepratsolin yhdistelmähoidon aloittamisen ja lopettamisen yhteydessä.

Klopidogreeli

Terveillä vapaaehtoisilla tehtyjen tutkimusten tulokset ovat osoittaneet farmakokineettisiä/farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia klopidogreelin (300 mg:n latausannos / 75 mg:n päivittäinen ylläpitoannos) ja esomepratsolin (40 mg/vrk suun kautta) välillä. Ne johtivat klopidogreelin aktiivisen metaboliitin altistuksen vähenemiseen keskimäärin 40 % ja (ADP:n aiheuttaman) verihituleiden aggregaation maksimaalisen estymisen vähenemiseen keskimäärin 14 %.

Annattaessa klopidogreelia terveille vapaaehtoisille yhdessä esomepratsolin (20 mg) ja asetyyli-salisyylihapon (81 mg) yhdistelmävalmisteen kanssa todettiin klopidogreelin aktiivisen metaboliitin altistuksen vähentyvän lähes 40 % verrattuna pelkän klopidogreelin antoon. ADP:n

aiheuttaman verihituleiden aggregaation maksimaalinen estyminen oli kuitenkin samansuuruisista molemmista ryhmissä.

Sekä havainnoivista että kliinisistä tutkimuksista on raportoitu ristiriitaisia tietoja esomepratsolin farmakokineettisten/farmakodynaamisten yhteisvaikutusten kliinisestä merkityksestä merkittävien kardiovaskulaaristen tapahtumien suhteen. Varmuuden vuoksi on esomepratsolin ja klopidoogreelin samanaikaista käyttöä vältettävä.

Tutkitut lääkevalmisteet, joilla ei ole kliinisesti merkityksellisiä yhteisvaikutuksia *Amoksisilliini ja kinidiini*

On osoitettu, ettei esomepratsolilla ole kliinisesti merkittäviä vaikutuksia amoksisilliinin eikä kinidiinin farmakokinetiikkaan.

Naprokseeni tai rofekoksibi

Esomepratsolin ja joko naprokseenin tai rofekoksibin samanaikaista käyttöä arvioivissa tutkimuksissa ei ilmennyt kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia lyhytaikaisten tutkimusten aikana.

Muiden lääkkeiden vaikutukset esomepratsolin farmakokinetiikkaan

CYP2C19:ää ja/tai CYP3A4:ää estävät lääkevalmisteet

Esomepratsoli metaboloituu CYP2C19:n ja CYP3A4:n avulla. Annettaessa samanaikaisesti esomepratsolia ja CYP3A4:ää estävää klaritromysiiniä (500 mg kahdesti vuorokaudessa) suun kautta, esomepratsolialtistus (AUC) kaksinkertaistui. Esomepratsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeen. Esomepratsolin ja CYP2C19- ja CYP3A4-estäjän samanaikainen anto saattaa johtaa esomepratsolialtistuksen kaksinkertaistumiseen. CYP2C19- ja CYP3A4-estäjä vorikonatsoli suurensi esomepratsolin AUC_τ-arvoa 280 %. Esomepratsoliannostuksen säätöä ei yleensä tarvita. Esomepratsoliannoksen säätäminen on kuitenkin tarpeen potilailla, joilla on vakava maksan vajaatoiminta ja jos kyseessä on pitkäaikainen esomepratsolin ja vorikonatsolin samanaikainen käyttö.

CYP2C19:ää ja/tai CYP3A4:ää indusoivat lääkevalmisteet

Lääkeaineet, joiden tiedetään indusoivan CYP2C19- tai CYP3A4-entsyymiä tai molempia (kuten rifampisiini ja mäkikuisma), saattavat vähentää esomepratsolin pitoisuutta seerumissa lisäämällä esomepratsolin metaboloitumista.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuisille.

4.6 He delmällisyys, raskaus ja ime t y s

Raskaus

Nexiumin raskaudenaikaisesta käytöstä on vain niukasti kliinistä kokemusta. Omepratsolin raseemisella seoksella epidemiologisista tutkimuksista saadut tiedot useammasta raskaudenaikaisesta altistumisesta eivät viittaa epämuodostumia aiheuttaviin tai sikiötoksiisiin vaikutuksiin. Eläintutkimuksissa esomepratsolilla ei ole havaittu alkion/sikiön kehitykseen kohdistuvia suoria eikä epäsuoria haitallisia vaikutuksia. Raseemisella seoksella tehdyissä eläintutkimuksissa ei ole viitteitä raskauteen, synnytykseen tai syntymän jälkeiseen kehitykseen kohdistuvista suorista eikä epäsuorista haitallisista vaikutuksista. Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä Nexiumia raskaana oleville naisille.

Kohtalaisen laajat tiedot (300–1 000 raskaudesta) esomepratsolin käytöstä raskaana olevien naisten hoidossa eivät viittaa epämuodostumia aiheuttavaan, fetaaliseen tai neonataaliseen toksisuuteen.

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisuuteen liittyviä haitallisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Imetys

Esomepratsolin erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoa. Ei ole riittävästi tietoa esomepratsolin vaikutuksista vastasyntyneisiin/imeväisiin. Nexiumia ei saa käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Eläintutkimuksissa omepratsolin raseemisella seoksella suun kautta annettuna ei ole ollut vaikutuksia hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Esomepratsolilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Haittavaikutuksia, kuten huimausta (melko harvinainen) ja näköhäiriötä (melko harvinainen), on ilmennyt (ks kohta 4.8). Jos edellä mainittuja oireita ilmenee, potilaiden ei pidä ajaa autolla eikä käyttää tarkkuutta vaativia koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Päänsärky, vatsakipu, ripuli ja pahoinvointi ovat kliinisissä tutkimuksissa (ja myös markkinoille tulon jälkeisessä käytössä) yleisimmän ilmoitettuja haittavaikutuksia. Lisäksi turvallisuusprofiili on samanlainen eri lääkemuodoilla, käyttöaiheilla, ikäryhmillä ja potilasryhmillä. Mitään annoksista riippuvaisia haittavaikutuksia ei ole todettu.

Yhteenveto haittavaikutuksista

Seuraavia haittatapahtumia on todettu tai epäilty esiintyneen esomepratsolilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa, kun sitä annettiin suun kautta tai laskimoon sekä markkinoille tulon jälkeen suun kautta annettaessa. Haittavaikutukset on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen $\geq 1/10$; yleinen $\geq 1/100$, $< 1/10$; melko harvinainen $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$; harvinainen $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$; hyvin harvinainen $< 1/10\ 000$; tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmäluokka	Esiintyvyys	Haittavaikutus
Veri ja imukudos	Harvinainen	valkosolujen niukkuus, verihiutaleniukkuus
	Hyvin harvinainen	jyväsolukato, veren kaikkien solumuotojen niukkuus
Immuunijärjestelmä	Harvinainen	ylherkkyysoireet, esim. kuume, angioedeema ja anafylaktiset reaktiot/sokki
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Melko harvinainen	perifeerinen edeema
	Harvinainen	hyponatremia
	Tuntematon	hypomagnesemia (ks kohta 4.4); vaikea hypomagnesemia voi korreloitua hypokalsemiaan. Hypomagnesemian yhteydessä voi esiintyä myös hypokalemiaa.
Psykkiset häiriöt	Melko harvinainen	unettomuus
	Harvinainen	kihtymys, sekavuus, depressio
	Hyvin harvinainen	agressiivisuus, hallusinaatiot
Hermosto	Yleinen	päänsärky
	Melko harvinainen	heitehuimaus, tuntoharhat, uneliaisuus
	Harvinainen	makuhäiriöt
Silmät	Melko harvinainen	näköhäiriöt
Kuulo ja tasapainoelin	Melko harvinainen	huimaus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Harvinainen	keuhkoputkien seinämän sileiden lihassyiden kouristus
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	vatsakipu, ummetus, ripuli, ilmavaivat, pahoinvointi/oksentelu, mahanpohjan rauhasen polyypit (hyvänlaatuiset)
	Melko harvinainen	suun kuivuminen

	Harvinainen	suutulehdus, ruoansulatuskanavan kandidaifektio
	Tuntematon	mikroskooppinen koliitti
Maksa ja sappi	Melko harvinainen	kohonneet maksa-arvot
	Harvinainen	maksatulehdus, johon saattaa liittyä keltaisuutta
	Hyvin harvinainen	maksan vajaatoiminta, enkefalopatia potilailla, joilla on maksasairaus
Iho ja ihoalainen kudos	Yleinen	antopaikassa esiintyvät reaktiot*
	Melko harvinainen	dermatiitti, kutina, ihottuma, urtikaria
	Harvinainen	hiustenlähtö, valoherkkyys
	Hyvin harvinainen	erythema multiforme, Stevens-Johnsonin-oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN)
	Tuntematon:	subakuutti kutaaninen lupus erythematosus (ks. kohta 4.4).
Luusto, lihakset ja sidekudos	Melko harvinainen	lonkan, ranteen tai selkärangan murtuma (ks. kohta 4.4)
	Harvinainen	nivelsärky, lihassärky
	Hyvin harvinainen	lihasten heikkous
Munuaiset ja virtsatie	Hyvin harvinainen	interstitiaalinen nefriitti; munuaisten vajaatoimintaa on joissakin potilaissa ilmennyt samanaikaisesti
Sukupuolielimet ja rinnat	Hyvin harvinainen	gynekomastia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Harvinainen	huonovointisuus, lisääntynyt hikoilu,

* Antopaikassa esiintyviä reaktioita on pääasiassa havaittu suurilla annoksilla tehdyssä tutkimuksessa, joka kesti yli 3 vuorokautta (72 tuntia). Ks. kohta 5.3.

Vaikeasti sairaiden, omepratsolia (rasemaatti) injektiona laskimoon saaneiden potilaiden palautumattomasta näön heikkenemisestä on saatu yksittäisiä raportteja. Näön heikkenemistä on esiintynyt erityisesti käytettäessä suuria annoksia, mutta kausaaliteettiä ei ole osoitettu.

Pediatriset potilaat

Satunnaistettu, avoin, monikansallinen tutkimus suoritettiin laskimoon kerran vuorokaudessa annettujen toistuvien esomepratsoliannosten farmakokinetiikan arvioimiseksi 0-18-vuotiailla pediatrisilla potilailla (ks. kohta 5.2). Yhteensä 57 potilasta (8 lasta ikäryhmässä 1-5 vuotta) sisältyi turvallisuustutkimukseen. Turvallisuustulokset olivat yhdenmukaiset esomepratsolin tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa, eikä uusia turvallisuussignaaleja todettu.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, 00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Tahallista esomepratsolin yliannostuksesta on vain hyvin rajoitetusti tietoa. 280 mg:n suun kautta otetun annoksen yhteydessä on kuvattu ruoansulatuskanavaan liittyviä oireita sekä heikkoutta. Kerta-

annoksina 80 mg suun kautta otetut ja 308 mg laskimoon 24 tunnin kuluessa annetut esomepratsoliannokset eivät ole aiheuttaneet haitallisia seuraamuksia. Spesifistä vasta-ainetta ei tunneta. Esomepratsoli sitoutuu proteiineihin suuressa määrin, eikä se näin ollen poistu helposti dialyysissä. Kuten yliannostustapauksissa yleensäkin, hoidon tulee olla oireenmukaista, ja supportiivinen hoito on aiheellista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Happovaivojen hoitoon tarkoitetut lääkkeet, protonipumpun estäjät, ATC-koodi: A02BC05

Omepratsolin S-isomeeri esomepratsoli vähentää mahahapon eritystä tarkasti kohdistetun vaikutusmekanisminsa avulla. Se on parietalisolun happopumpun spesifinen estäjä. Omepratsolin R- ja S-isomeereillä on samanlaiset farmakodynaamiset ominaisuudet.

Vaikutusmekanismi

Esomepratsoli on heikko emäs, joka konsentroituu ja muuttuu vaikuttavaan muotoonsa parietalisolun erityskanavien happamassa ympäristössä, missä se estää H^+ , K^+ -ATPaasi-entsyymiä eli happopumppua. Se estää sekä basaalista että stimuloitua haponeritystä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kun esomepratsolia annettiin 20 mg suun kautta viiden päivän ajan potilaille, joilla on oireinen gastroesofageaalinen refluksisairaus, mahan pH-arvo oli yli 4 keskimäärin 13 tuntia vuorokaudesta, ja annoksella 40 mg keskimäärin 17 tuntia vuorokaudesta. Vaikutus on samanlainen riippumatta siitä, annetaanko esomepratsoli suun kautta vai laskimoon.

Haponerityksen eston ja altistuksen välinen suhde on osoitettu käyttäen AUC:ta plasman pitoisuuden sijaisparametrina esomepratsolin suun kautta annon jälkeen.

Kun 80 mg esomepratsolia annettiin bolusinfuusiona 30 minuutin aikana ja hoitoa jatkettiin jatkuvana 8 mg/h infuusiona 23,5 tunnin ajan, saatiin 24 tunnin aikana terveiden koehenkilöiden mahan pH-arvo pidettyä yli 4:n keskimäärin 21 tunnin ajan ja yli 6:n keskimäärin 11-13 tunnin ajan.

Kun suun kautta otettava esomepratsoliannos on 40 mg, refluksiesofagiitti paranee noin 78 %:lla potilaista neljässä viikossa ja 93 %:lla kahdeksassa viikossa.

Randomoidussa, kaksoissokkoutetussa, plasebokontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa potilaat, joilla oli endoskooppisesti todettu peptisen haavan aiheuttama verenvuoto (Forrest Ia 9 %, Ib 43 %, Ila 38 % tai Iib 10 %), randomoitiin siten, että Nexium infuusioliuosta sai 375 ja plaseboa 389 potilasta. Endoskooppisesti todennetun hemostaasin jälkeen potilaat saivat joko 80 mg esomepratsolia laskimoinfuusiona 30 minuutin aikana, minkä jälkeen hoitoa jatkettiin jatkuvana 8 mg/h laskimoinfuusiona, tai plaseboa 72 tunnin ajan. 72 tunnin jälkeen kaikki potilaat saivat 40 mg Nexiumia oraalisesti 27 vuorokauden ajan haponerityksen estämiseksi avoimena tutkimuksena. Verenvuodon uusiutumista esiintyi 3 vuorokauden aikana 5,9 %:lla Nexiumia saaneilla potilailla ja vastaavasti 10,3 %:lla plaseboa saaneilla potilailla. 30 vuorokauden kuluttua verenvuodon uusiutumista esiintyi 7,7 %:lla Nexiumia saaneilla ja vastaavasti 13,6 %:lla plaseboa saaneilla potilailla.

Haponerityksen estäjiä käytettäessä seerumin gastrinipitoisuus suurenee haponerityksen vähenemisen seurauksena. Myös CgA lisääntyy mahalaukun happamuuden vähentymisen seurauksena. CgA-pitoisuuden nousu voi häiritä neuroendokriinisten kasvainten selvitystutkimuksia.

Saatavissa oleva julkaistu näyttö viittaa siihen, että protonipumpun estäjien (PPI) käyttö on lopetettava vähintään viisi päivää ja enintään kaksi viikkoa ennen CgA:n mittauksia. Tällöin CgA-pitoisuus, joka

on saattanut harhaanjohtavasti nousta PPI-hoidon jälkeen, ehtii palata viitealueelle.

Pitkäaikaishoito suun kautta otetulla esomepratsolilla on sekä lapsilla että aikuisilla havaittu nostavan ECL-solujen määrää. Muutos johtuu mahdollisesti seerumin suurentuneesta gastriinipitoisuudesta. Näillä löydöksillä ei katsota olevan kliinistä merkitystä.

Käytettäessä haponerityksen estäjiä pitkään suun kautta mahan rauhaskystojen on ilmoitettu lisääntyvän jossakin määrin. Nämä muutokset syntyvät haponerityksen voimakkaan eston fysiologisena seurauksena, ja ne ovat hyvänlaatuisia ja ilmeisesti korjautuvia.

Protonipumpun estäjistä tai muista syistä johtuva mahahapon vähentyminen lisää maha-suolikanavassa normaalisti esiintyvää bakteerimäärää. Protonipumpun estäjien käyttö saattaa jossain määrin lisätä riskiä maha-suolikanavan tulehduksiin, kuten salmonellaan tai kambolybakteerin aiheuttamaan tulehdukseen ja mahdollisesti myös *Clostridium difficile*-tulehdukseen sairaalapotilailla.

Pediatriiset potilaat

Lumekontrolloidussa tutkimuksessa (98 potilasta iältään 1-11 kuukautta) arvioitiin tehoa ja turvallisuutta potilailla, joilla oli gastroesofageaalisen refluksisairauden (GERD) merkkejä ja oireita. Esomepratsolia annettiin 1 mg/kg suun kautta kerran vuorokaudessa 2 viikon ajan (avoin vaihe), ja 80 potilaalla 4 lisäviikon ajan (kaksoissokeutettu, hoidon lopetusvaihe). Esomepratsolin ja lumelääkkeen välillä ei ollut merkittävää eroa ensisijaisessa päätetapahtumassa oireiden pahenemisesta johtaneeseen keskeyttämiseen.

Lumekontrolloidussa tutkimuksessa (52 potilasta iältään < 1 kuukauden) arvioitiin tehoa ja turvallisuutta potilailla, joilla oli GERD-oireita. Esomepratsolia annettiin 0,5 mg/kg suun kautta kerran vuorokaudessa vähintään 10 vuorokauden ajan. Merkittävää eroa esomepratsolin ja lumelääkkeen välillä ei ollut ensisijaisessa päätepisteessä, ruokatorven refluksisairauden oireiden esiintymismäärän muuttumisessa perustasosta.

Pediatristen tutkimusten tulokset osoittavat lisäksi, että 0,5 mg/kg esomepratsolin antaminen < 1 kuukauden ikäisille lapsille ja 1,0 mg/kg esomepratsolin antaminen 1–11 kuukauden ikäisille lapsille vähensi keskimääräistä prosentuaalista aikaa jolloin ruokatorven sisäinen pH < 4. Turvallisuusprofiili on ilmeisesti samankaltainen kuin aikuisilla havaittu.

Tutkimuksessa, jossa pediatriiset GERD-potilaat (iältään alle yhdestä 17 ikävuoteen) saivat pitkäaikaishoitoa protonipumppusalpajalla, 61 %:lle lapsista kehittyi lievä ECL-soluhyperplasia, jonka kliininen merkitys on tuntematon, ja ilman atrooppisen gastritiin tai karsinoidikasvaimien kehittymistä.

5.2 Farmakokineetiikka

Jakautuminen

Näennäinen jakautumistilavuus on vakaassa tilassa terveillä koehenkilöillä noin 0,22 l/kg. Esomepratsoli sitoutuu proteiineihin 97-prosenttisesti.

Biotransformaatio

Esomepratsoli metaboloituu täysin sytokromi P450 -järjestelmän (CYP) kautta. Sen metabolia riippuu pääosin polymorfisessa muodossa olevasta CYP2C19:stä, joka vastaa esomepratsolin hydroksi- ja desmetyylimetaboliittien muodostumisesta. Loppuosan metabolia riippuu toisesta spesifisestä isoformista, CYP3A4:stä, joka vastaa plasman päämetaboliitin esomepratsolisulfonin muodostumisesta.

Eliminaatio

Seuraavat parametrit heijastavat farmakokineetiikkaa lähinnä niillä henkilöillä, joilla on toimiva CYP2C19-entsyymi, eli ns. nopeilla metaboloijilla.

Kokonaisplasmapihdistuma on kerta-annoksen jälkeen noin 17 l/h ja toistuvien annosten jälkeen noin

9 I/h. Eliminaation puoliintumisaika plasmassa on toistuvien vuorokausikerta-annosten jälkeen noin 1,3 tuntia.

Esomepratsoli poistuu kokonaan plasmasta annosten välillä, eikä viitteitä kumuloitumisesta ole havaittavissa, kun sitä otetaan kerran vuorokaudessa.

Esomepratsolin päämetaboliitit eivät vaikuta mahahapon eritykseen. Lähes 80 % suun kautta otetusta esomepratsoliannoksesta erittyy virtsaan metaboliitteina ja loput ulosteisiin. Alle 1 % kantälääkkeestä päätyy virtsaan.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Plasman lääkeainepitoisuus/aikakäyrän alla oleva pinta-ala (AUC) suurenee toistuvien esomepratsoliannosten jälkeen. Suureneminen on annoksesta riippuvaa, ja seurauksena on toistuvia annoksia käytettäessä ei-lineaarinen suhde pitoisuus-pinta-alan ja annoksen välillä. Riippuvuus ajasta ja annoksesta johtuu ensikierron metabolian ja systeemisen puhdistuman vähenemisestä, joka puolestaan todennäköisesti johtuu siitä, että esomepratsoli ja/tai sen sulfonimetaboliitti estävät CYP2C19-entsyymiä.

Toistuvien 40 mg laskimoon annettujen injektoiden jälkeen keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa on noin 13,6 mikromoolia litrassa. Keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa vastaavan suun kautta otettujen annosten jälkeen on noin 4,6 mikromoolia litrassa. Vähäistä plasman lääkeainepitoisuus/aikakäyrän alla olevan pinta-alan suurenemista (noin 30 %) voidaan havaita laskimoon annon jälkeen suun kautta tapahtuneeseen antoon verrattuna.

30 minuuttia kestäneen laskimoon annetun esomepratsoli-infuusion (40 mg, 80 mg tai 120 mg) jälkeen kokonaisaltistus suurenee annoslineaarisesti, kun hoitoa jatketaan jatkuvana 4 mg/h tai 8 mg/h infuusiona 23,5 tunnin ajan.

Erityispopulaatioryhmät

Hitaat metaboloijat

Noin 2,9 ± 1,5 %:lla väestöstä ei ole toimivaa CYP2C19-entsyymiä, ja heitä kutsutaan hitaiksi metaboloijiksi. Näillä henkilöillä esomepratsolin metaboliaa katalysoi luultavasti pääasiassa CYP3A4. Kun hitaille metaboloijille annettiin toistuvina annoksina kerran vuorokaudessa 40 mg esomepratsolia suun kautta, plasman lääkeainepitoisuus/aikakäyrän alla oleva pinta-ala oli heillä keskimäärin 100 % suurempi kuin koehenkilöillä, joilla oli toimiva CYP2C19-entsyymi (nopeat metaboloijat). Keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa suureni noin 60 %. Vastaavanlaisia eroja on havaittu, kun esomepratsolia on annettu laskimoon. Näillä löydöksillä ei ole vaikutusta esomepratsolin annostukseen.

Sukupuoli

Kun esomepratsolia annettiin suun kautta 40 mg kerta-annoksena, plasman lääkeainepitoisuus/aikakäyrän alla oleva pinta-ala on keskimäärin 30 % suurempi naisilla kuin miehillä. Toistuvina annoksina kerran vuorokaudessa sukupuolten välillä ei ollut eroja. Vastaavanlaisia eroja on havaittu, kun esomepratsolia on annettu laskimoon. Näillä löydöksillä ei ole vaikutusta esomepratsolin annostukseen.

Maksan vajaatoiminta

Esomepratsolin metabolia voi lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla heikentyä. Metabolia hidastuu vaikeassa maksan vajaatoiminnassa, ja tällöin esomepratsolin plasman lääkeainepitoisuus/aikakäyrän alla oleva pinta-ala kaksinkertaistuu. Vaikeassa maksan vajaatoiminnassa ei 20 mg:n enimmäisannosta saa ylittää GERD-potilailla. Potilaille, joilla on vuotavia haavoja ja vaikea maksan vajaatoiminta, 80 mg Nexium-bolusannoksen jälkeen saattaa jatkuvana infuusiona laskimoon 71,5 tunnin ajan annettava, korkeintaan 4 mg/h annos olla riittävä. Esomepratsolilla tai sen päämetaboliiteilla ei ole havaittu olevan kumuloitumistaipumusta, kun sitä käytetään kerran vuorokaudessa.

Munuaisten vajaatoiminta

Tutkimuksia ei ole tehty potilailla, joiden munuaistoiminta on heikentynyt. Koska munuaiset huolehtivat esomepratsolin metaboliittien mutta eivät kantälääkkeen eliminaatiosta, esomepratsolin metabolian ei odoteta muuttuvan potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt.

Iäkkäät

Esomepratsolin metabolia ei muutu merkittävästi iäkkäillä henkilöillä (71–80 v.).

Pediatriset potilaat

Satunnaistetussa, avoimessa ja monikansallisessa, toistuvalla annoksella tehdyssä tutkimuksessa esomepratsolia annettiin 3 minuutin injektiona kerran vuorokaudessa neljän päivän ajan.

Tutkimukseen sisältyi yhteensä 59 pediatrista potilasta (0–18 vuotta), joista 50 (7 lasta ikäryhmässä 1–5 vuotta) oli tutkimuksessa mukana loppuun asti ja jotka arvioitiin esomepratsolin farmakokinetiikan suhteen.

Alla oleva taulukko kuvaa systemaattisen altistumisen esomepratsolille laskimoon annetun 3-minuutin injektion jälkeen pediatrisissa potilaissa ja aikuisissa. Taulukossa esitetyt arvot ovat geometrisia keskiarvoja (vaihtelu). 20 mg:n annos aikuisille annettiin 30-minuutin infuusiona. $C_{ss,max}$ -arvot mitattiin 5 minuuttia annostuksen jälkeen kaikissa pediatrisissa ryhmissä ja 7 minuuttia annostuksen jälkeen aikuisissa, jotka annostettu 40 mg: annoksella, ja infuusion lopettamisen jälkeen aikuisissa, jotka annostettu 20 mg:n annoksella.

Ikäryhmä	Annosryhmä	AUC ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$)	$C_{ss,max}$ ($\mu\text{mol/l}$)
0–1 kk*	0,5 mg/kg (n=6)	7,5 (4,5–20,5)	3,7 (2,7–5,8)
1–11 kk*	1,0 mg/kg (n=6)	10,5 (4,5–22,2)	8,7 (4,5–14,0)
1–5 vuotta	10 mg (n=7)	7,9 (2,9–16,6)	9,4 (4,4–17,2)
6–11 vuotta	10 mg (n=8)	6,9 (3,5–10,9)	5,6 (3,1–13,2)
	20 mg (n=8)	14,4 (7,2–42,3)	8,8 (3,4–29,4)
	20 mg (n=6)**	10,1 (7,2–13,7)	8,1 (3,4–29,4)
12–17 vuotta	20 mg (n=6)	8,1 (4,7–15,9)	7,1 (4,8–9,0)
	40 mg (n=8)	17,6 (13,1–19,8)	10,5 (7,8–14,2)
Aikuiset	20 mg (n=22)	5,1 (1,5–11,8)	3,9 (1,5–6,7)
	40 mg (n=41)	12,6 (4,8–21,7)	8,5 (5,4–17,9)

*) Ikäryhmään 0–1 kuukautta kuuluva potilas määritettiin potilaaksi, jonka korjattu ikä oli ≥ 32 täyttä viikkoa ja < 44 täyttä viikkoa, kun korjattu ikä tarkoitti sikiöiän ja syntymänjälkeisen iän summaa täysinä viikkoina.

Ikäryhmään 1–11 kuukautta kuuluvien potilaiden korjattu ikä oli ≥ 44 täyttä viikkoa.

**) kaksi potilasta suljettiin pois: 1 hyvin todennäköinen huono CYP2C19 metaboloija ja 1 rinnakaisessa CYP3A4 inhibiittori hoidossa

Malliin perustuvat ennusteet osoittavat, että kun esomepratsolia annetaan laskimoon 10 minuutin infuusiona, $C_{ss,max}$ -arvo pienenee kaikissa ikä- ja annosryhmissä keskimäärin 37–49 %:lla, 20 minuutin infuusiona annettaessa 54–66 %:lla ja 30 minuutin infuusiona annettaessa 61–72 %:lla verrattuna 3-minuutin injektiona annettuun annokseen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenistä potentiaalia sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten ei-kliinisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Seuraavia haittavaikutuksia ei ole todettu kliinisissä tutkimuksissa, mutta niitä on todettu koe-eläimillä, jotka ovat saaneet hoitoannoksia vastaavia määriä lääkeainetta. Siksi haitoilla voi olla kliinistä merkitystä. Rotilla raseemista seosta käyttäen tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa havaittiin mahan ECL-solujen hyperplasiaa ja karsinoideja. Nämä rotan mahassa ilmenevät vaikutukset johtuvat mahahapon erityksen vähenemisen aiheuttamasta pitkäaikaisesta ja huomattavasta hypergastrinemiasta, ja niitä havaitaan rotilla, joille on annettu haponerityksen estäjiä pitkään. Esomepratsolin laskimoformulaation prekliinisessä ohjelmassa ei havaittu viitteitä verisuoniärsytyksestä, mutta subkutaanisen (paravenoosin) annostelun jälkeen todettiin injektioaikan lievä kudosten tulehdusreaktio. Ks. kohta 4.8.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Dinatriumedetaatti
Natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa käyttää muiden kuin kohdassa 6.6. mainittujen lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

2 vuotta kaikilla ilmastovyöhykkeillä.

Kestoaika valmiiksi saattamisen jälkeen

Valmisteen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 12 tuntia 30 °C:ssa. Mikrobiologisista syistä valmiste tulisi käyttää välittömästi.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Pulloja voidaan kuitenkin säilyttää pahvikotelon ulkopuolella normaalissa valaistuksessa korkeintaan 24 tuntia. Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

5 millilitran pullo värittömästä borosilikaattilasista (tyyppi I lasi). Tulppa lateksitonta bromobutylikumia ja korkki alumiinia, jossa muovinen irrotettava sinetti.

Pakkauskoot: 1 pullo, 10 pulloa
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Valmiista liuksesta on ennen antoa tarkistettava silmämääräisesti, ettei liuos sisällä partikkeleita tai ole värjäytynyt. Vain kirkasta liosta voi käyttää. Kertakäyttöön.

Jos kaikkea lääkepullosta olevaa liosta ei tarvita, käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

40 mg:n injektio

Injektioliuos (8 mg/ml) valmistetaan lisäämällä 5 ml laskimoon antoon tarkoitettua 0,9 % natriumkloridi-injektionestettä 40 mg esomepratsolia sisältävään pulloon. Valmis liuos on kirkasta, väritöntä tai hieman kellertävää.

40 mg:n infuusio

Infuusioliuos valmistetaan liuottamalla yhden 40 mg esomepratsolia sisältävän lääkepallon sisältö korkeintaan 100 ml:aan laskimoon antoon tarkoitettua 0,9 % natriumkloridi-injektionestettä.

80 mg:n infuusio

Infuusioliuos valmistetaan liuottamalla kahden 40 mg esomepratsolia sisältävän lääkepallon sisällöt korkeintaan 100 ml:aan laskimoon antoon tarkoitettua 0,9 % natriumkloridi-injektionestettä.

Valmis liuos on kirkas ja väritön tai hieman kellertävä.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Grünenthal GmbH
Zieglerstrasse 6
D-52078 Aachen
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

18785

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 5.2.2004
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 22.12.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

05.12.2019